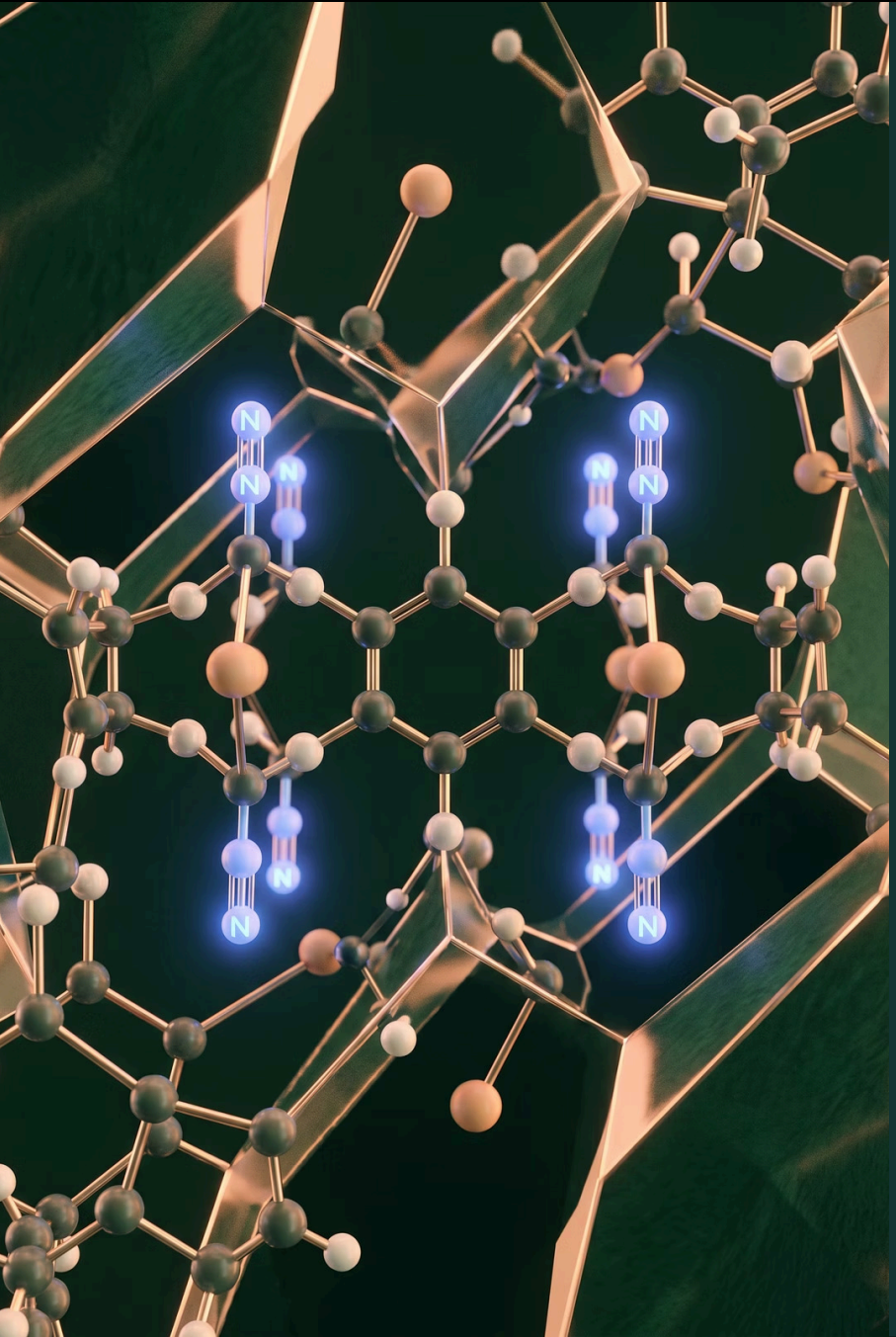
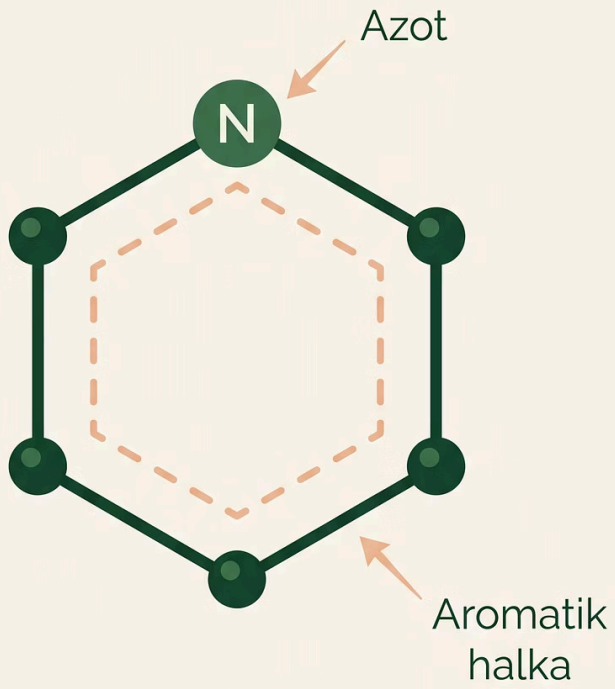


Diazonyum Tuzları

Yapısal Mimari, Sentetik Yararlılık ve Reaktivitenin Hassas Ayarı

Ders Sunumu — *Teradigma*

AROMATİK HETEROSİKLİK BİLEŞİK



C_5H_5N

Diazonyum Grubunun Tanımı

Diazonyum tuzu, pozitif yük taşıyan diatomik bir nitrojen grubuna bağlı organik bir grupla — genellikle bir aril halkasıyla — tanımlanır.

Genel Formül

$Ar–N_2^+ X^-$ (Ar = aril grubu, X^- = karşıt anyon)

Karşıt Anyon

Klorür, tetrafloroborat veya sülfonat olabilir

İlk Karakterizasyon

Johann Peter Griess, 1858

Diazonyum Kimyasının Yönlendirici İlkesi

Diazo grubunun azot gazı (N_2) olarak ayrılma eğilimi, bu kimyanın tüm reaktivitesini yönlendirir.

1 Üçlü Bağ Kararlılığı

N_2'nin üçlü bağ yapısı son derece kararlıdır (bağ enerjisi ~945 kJ/mol)

2 Termodinamik İtici Güç

N_2 oluşumu termodinamik bir itici güç sağlar

3 Geniş Reaktivite Zemini

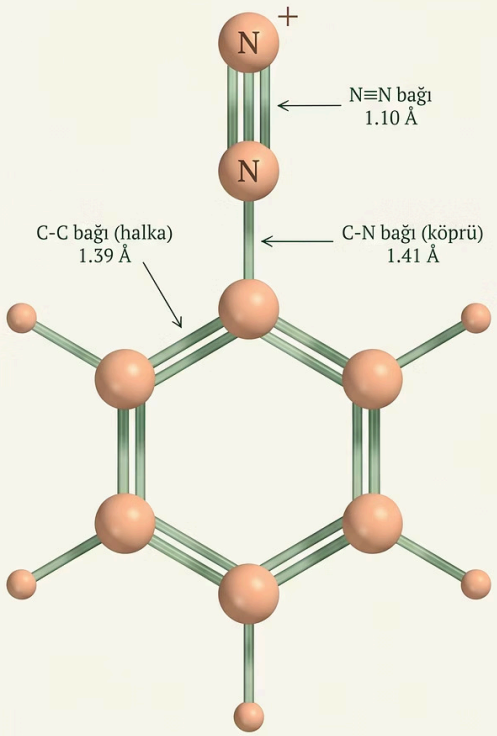
Bu itici güç, geniş bir yelpazedeki yer değiştirme reaksiyonlarının zeminini oluşturur

Aril ve Alifatik Diazonyum: Kararlılık Farkı

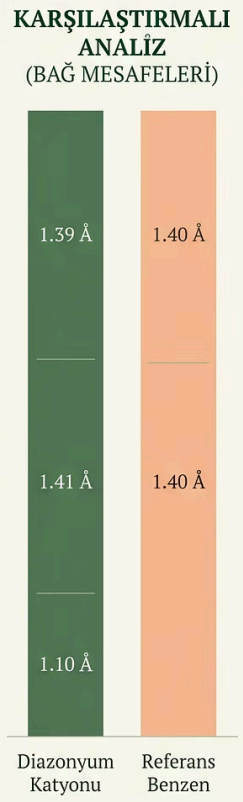
Aren diazonyum tuzları, alifatik benzerlerine kıyasla belirgin biçimde daha kararlıdır.

Alifatik diazonyum tuzları, alkil grubunun rezonans stabilizasyonu sağlayamaması nedeniyle son derece kısa ömürlüdür ve sentezde pratik kullanımları oldukça sınırlıdır.

Aren diazonyum tuzlarında aromatik halka, pozitif yükün azot atomları ile orto ve para konumları arasında delokalize olmasına izin verir. Bu rezonans stabilizasyonu, aril diazonyum tuzlarını sentez açısından işlenebilir kılar.



X-Işını Kristalografisi Diyagramı



Yapısal Parametreler: X-Işını Kristalografisi Bulguları

Benzen diazonyum katyonunun yapısı kristalografik olarak doğrulanmıştır.

N≡N Bağ Uzunluğu

~1.083 Å — moleküler azotla (N_2) neredeyse aynı

C–N Bağ Uzunluğu

~1.415 Å — normal tekli bağdan kısa; kısmi çift bağ karakteri taşır

C–N–N Açısı

180° (lineer) — ideal sp-hibritleşmesiyle uyumlu

Termal Bozunma Entalpisi

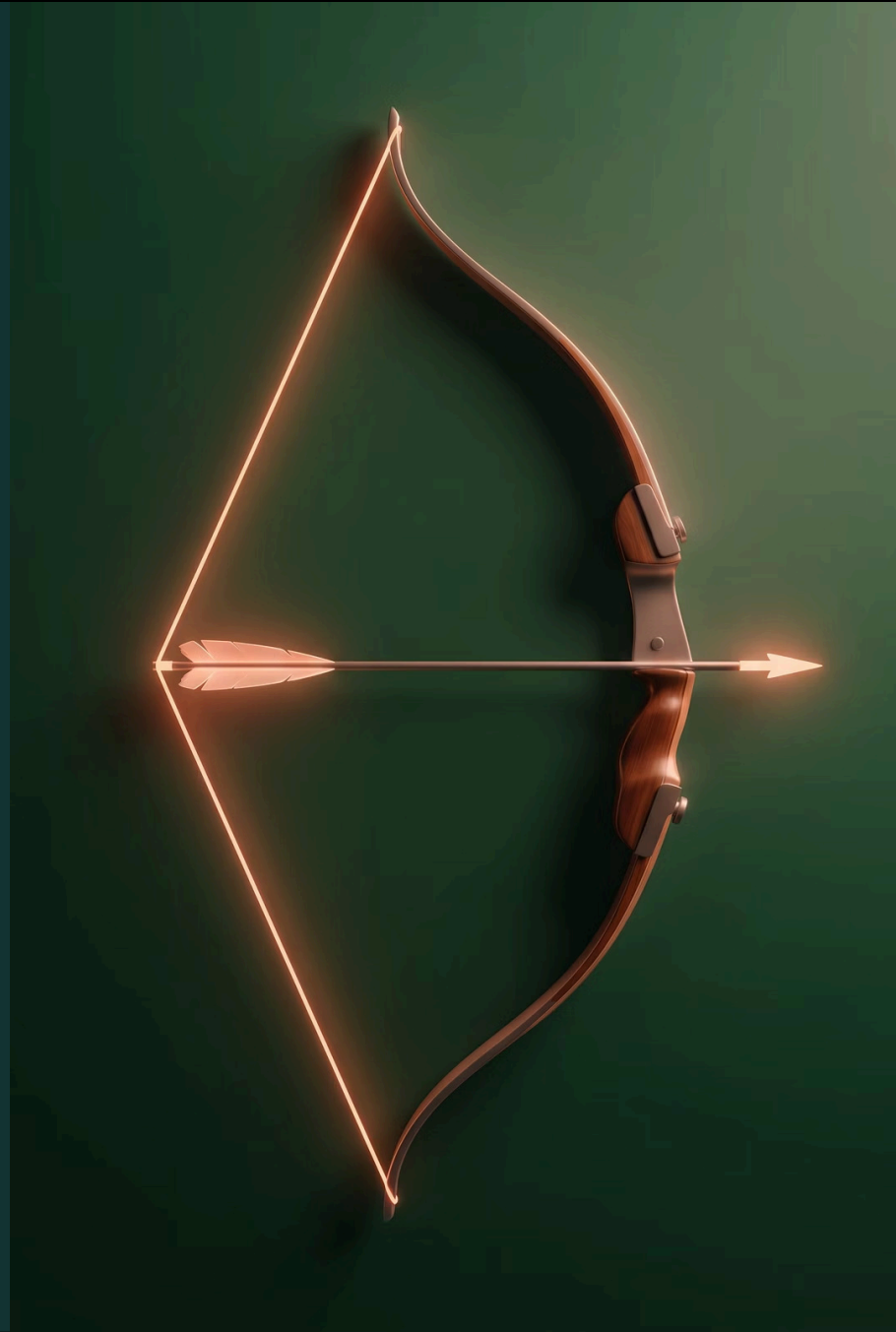
−160 ile −180 kJ/mol arasında; yüksek enerjili ve ekzotermik

"Kurulmuş Bir Yay" Metaforu

Diazonyum iyonundaki hassas enerjik denge, bu yapıyı organik kimyada eşsiz bir ara ürün konumuna taşır.

- 0°C'de oluşabilecek kadar kararlı; sentezi sürdürebilecek kadar reaktif
- Azotun ayrılması için gereken aktivasyon enerjisi bariyeri, termal enerji veya nükleofilik saldırıyla aşılmadığı sürece yapı korunur
- Bu "hassas denge bölgesi" bir rastlantı değil; bağ enerjileri ve rezonans parametrelerinin titiz bir koordinasyonunun sonucudur

> Patlayıcı potansiyele sahip bir reaktivite dahi, parametreler anlaşıldığında ve kendilerine riayet edildiğinde yapıcı amaçlar için istihdam edilebilmektedir.



Diazotizasyon: Genel Koşullar

Birincil aromatik bir aminin diazonyum tuzuna dönüştürülmesi işlemi diazotizasyon olarak adlandırılır.

1

Sıcaklık Kontrolü

0–5 °C — erken bozunmayı önlemek için zorunlu

2

Reaktifler

Sodyum nitrit ($NaNO_2$) + güçlü mineral asit (HCl veya H_2SO_4)

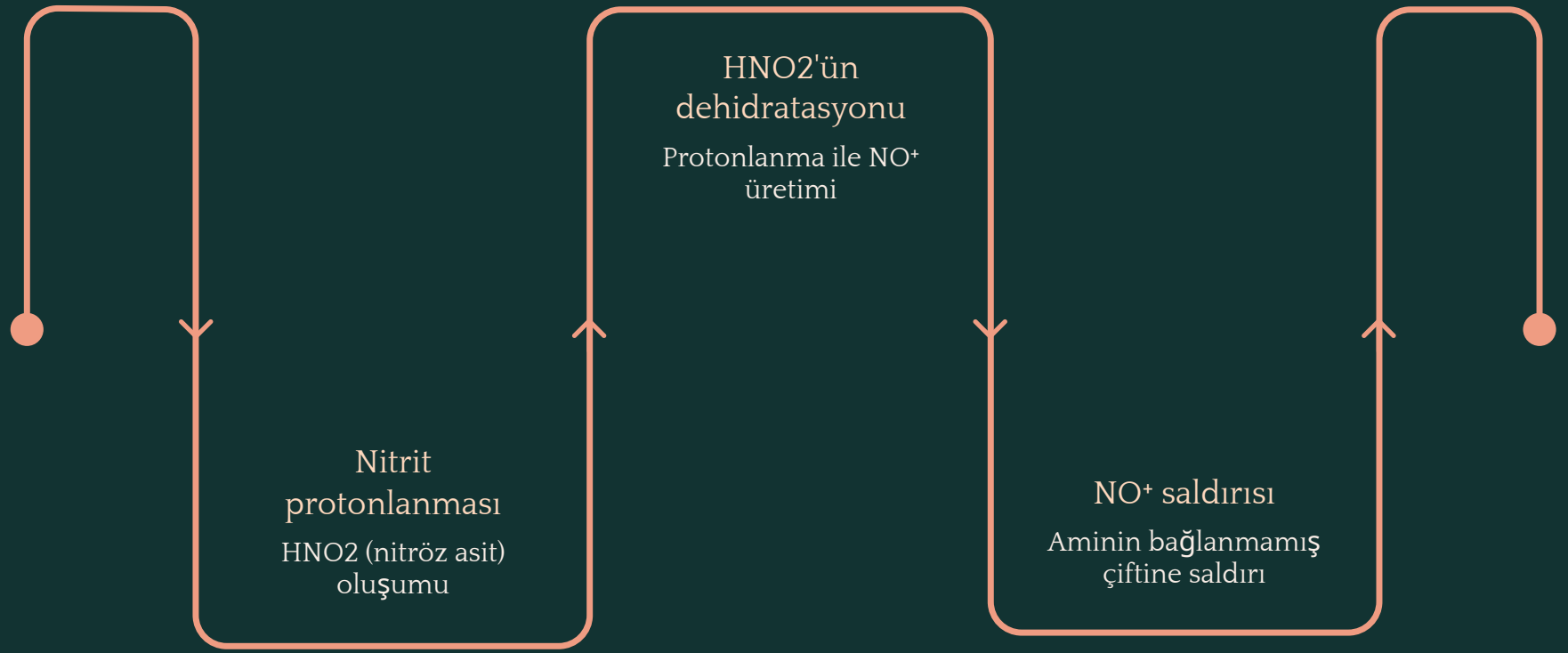
3

Fazla HNO_2 Giderimi

Reaksiyon sonunda üre veya sülfamik asit ile giderilir

Diazotizasyon Mekanizması — I. Bölüm

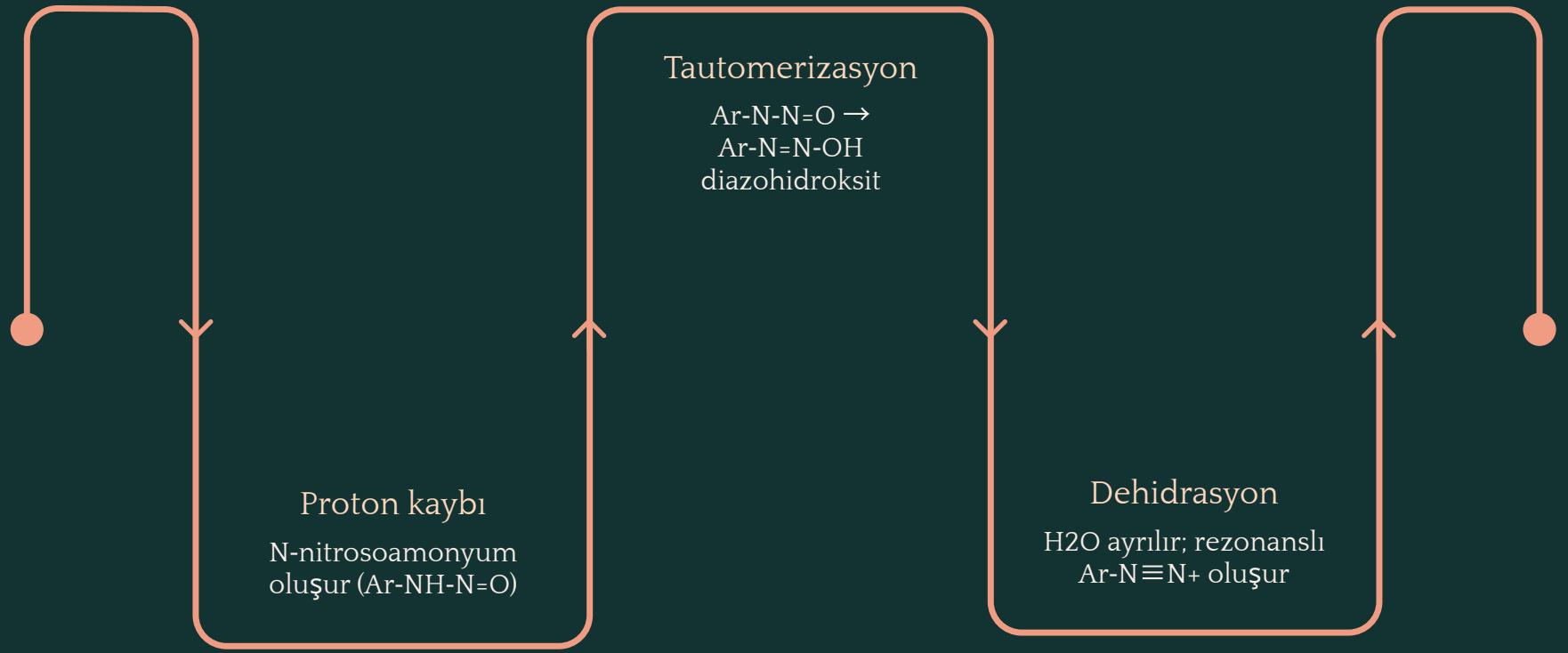
Mekanizmanın ilk aşamasında nitrosonyum iyonu (NO^+) üretilir; bu, güçlü bir elektrofildir.



Bu ilk aşama, güçlü elektrofil NO^+'nun üretilmesiyle başlar ve N-nitrosoamonyum ara ürününün oluşumuyla tamamlanır.

Diazotizasyon Mekanizması — II. Bölüm

Ardışık adımların devamı N–N bağını inşa eder ve diazonyum katyonunu teslim eder.



Aşırı asit ortamında gerçekleşen dehidrasyon adımı, rezonansla kararlı diazonyum katyonunu teslim eder.

Karşıt Anyonun Kararlılığa Etkisi

Diazonyum tuzunun fiziksel hali ve kararlılığı, büyük ölçüde karşıt anyonun doğasına bağlıdır.

Halojenürler (Cl^-, Br^-)

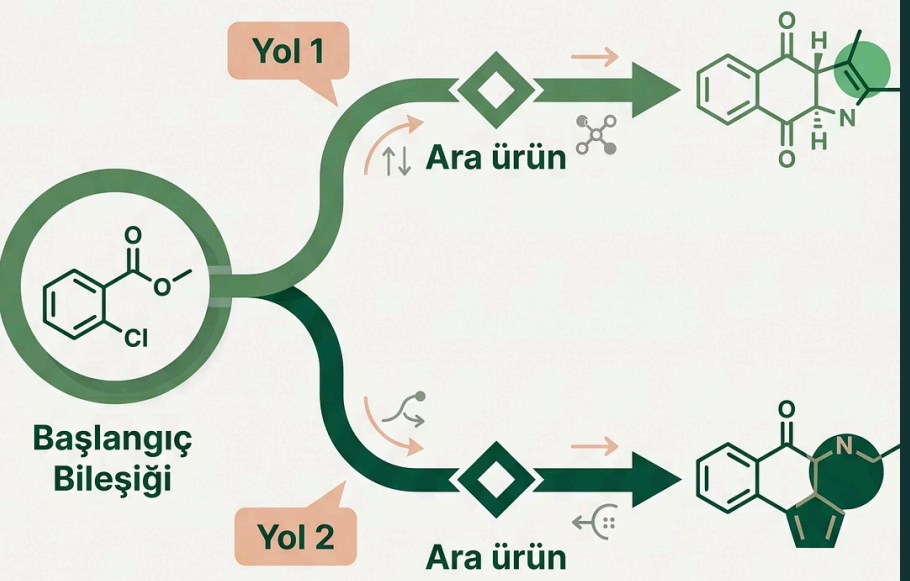
Suda çözünür; kuru halde higroskopik, şok hassasiyeti nedeniyle patlama tehlikesi taşır

Tetrafloroboratlar (BF_4^-)

Nükleofilik olmayan, hacimli anyon; suda çözünmez, oda sıcaklığında uzun süre kararlı kristal katılar olarak izole edilebilir

Tosilatlar

Organik çözücülerde çözünürlüğü artırılmış; susuz ortam kullanımını kolaylaştırır



Reaktivite: İki Ana Yol

Diazonyum tuzlarının kimyasal yararlılığı iki temel reaksiyon yolu üzerinden gerçekleşir.

Yer Değiştirme (Sübstitüsyon)

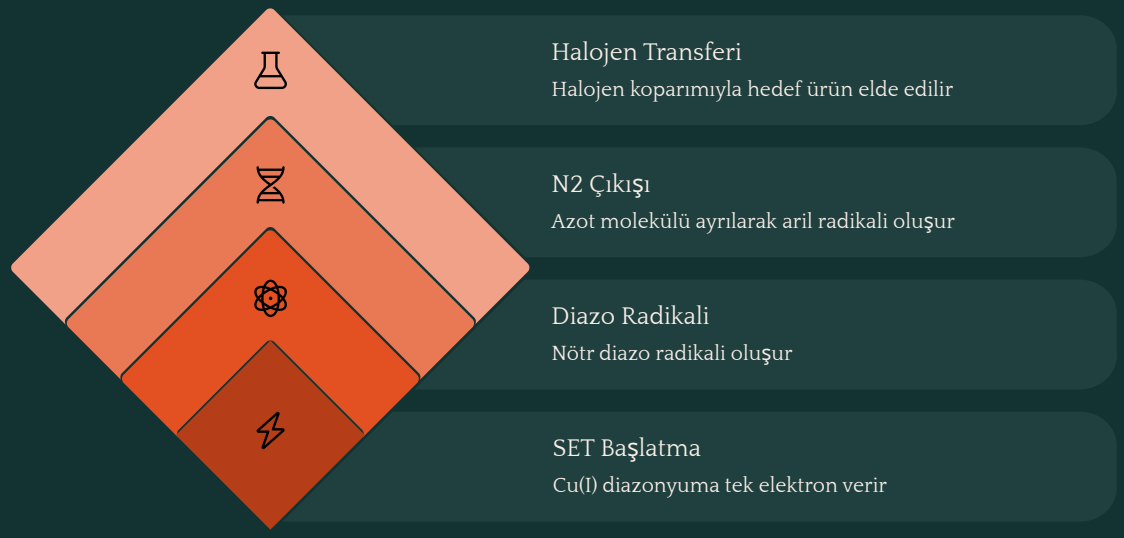
Nitrojen grubu ayrılan grup olarak işlev görür; N_2 gazı atılır. Sandmeyer, Balz-Schiemann ve diğer reaksiyonlar bu yol üzerinden ilerler.

Kenetlenme (Coupling)

Nitrojen grubu korunur; azo bileşikleri oluşur. Boyar madde sentezi ve fonksiyonel malzeme kimyasının temelini oluşturur.

Sandmeyer Reaksiyonu

Sandmeyer reaksiyonunda bakır(I) tuzları (CuCl, CuBr, CuCN) diazonyum grubunun halojenür veya siyanürle yer değiştirmesini katalize eder.



Halojen Transferi
Halojen koparımıyla hedef ürün elde edilir

N2 Çıkışı
Azot molekülü ayrılarak aril radikali oluşur

Diazo Radikali
Nötr diazo radikali oluşur

SET Başlatma
Cu(I) diazonyuma tek elektron verir

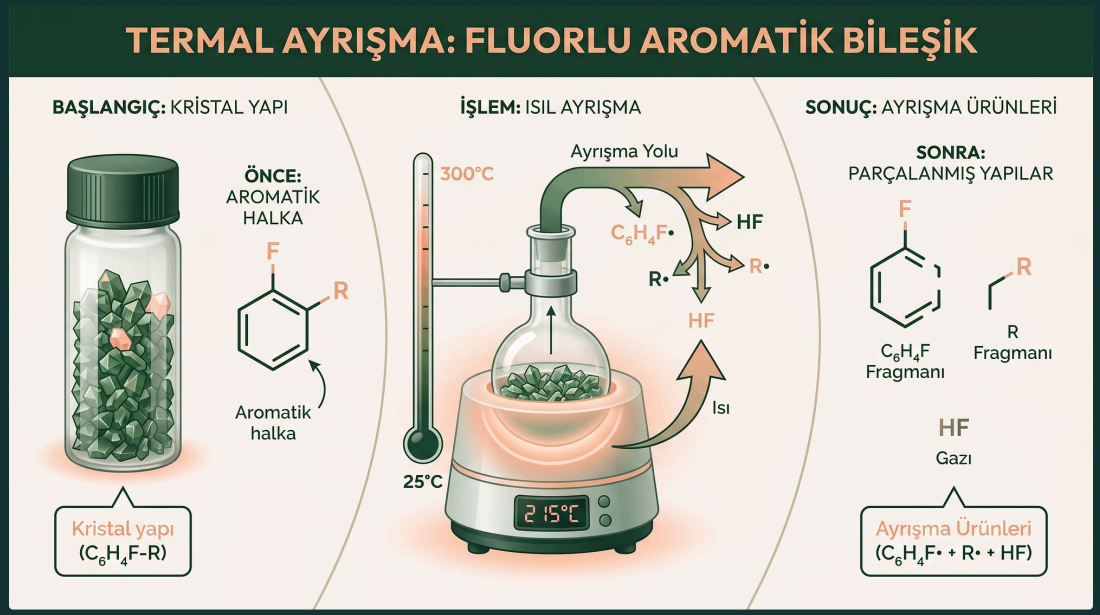
Regiospesifik yer değiştirme: orijinal amino grubunun konumu korunur.

Sandmeyer reaksiyonu, doğrudan halojenlemenin izomer karışımı sorununu aşan çözüm olarak konumlanmıştır. Bakır(I) katalizörü, tek elektron transferi (SET) mekanizması üzerinden radikalik bir yol açar.

- CuCl → Aril klorür
- CuBr → Aril bromür
- CuCN → Aril siyanür

Balz-Schiemann Reaksiyonu

Florun aromatik halkalara yerleştirilmesi, flor gazının yüksek reaktivitesi ve florür iyonlarının zayıf nükleofilikliği nedeniyle ayrıca zorlu bir süreçtir.



01

Çözünmez Tuz Oluşumu

Aril diazonyum tetrafloroborat (BF_4^-) çözünmez kristal katı olarak izole edilir

02

Termal Bozunma

Isıtıldığında: aril florür + N_2 + BF_3 elde edilir

03

Tıbbi Önemi

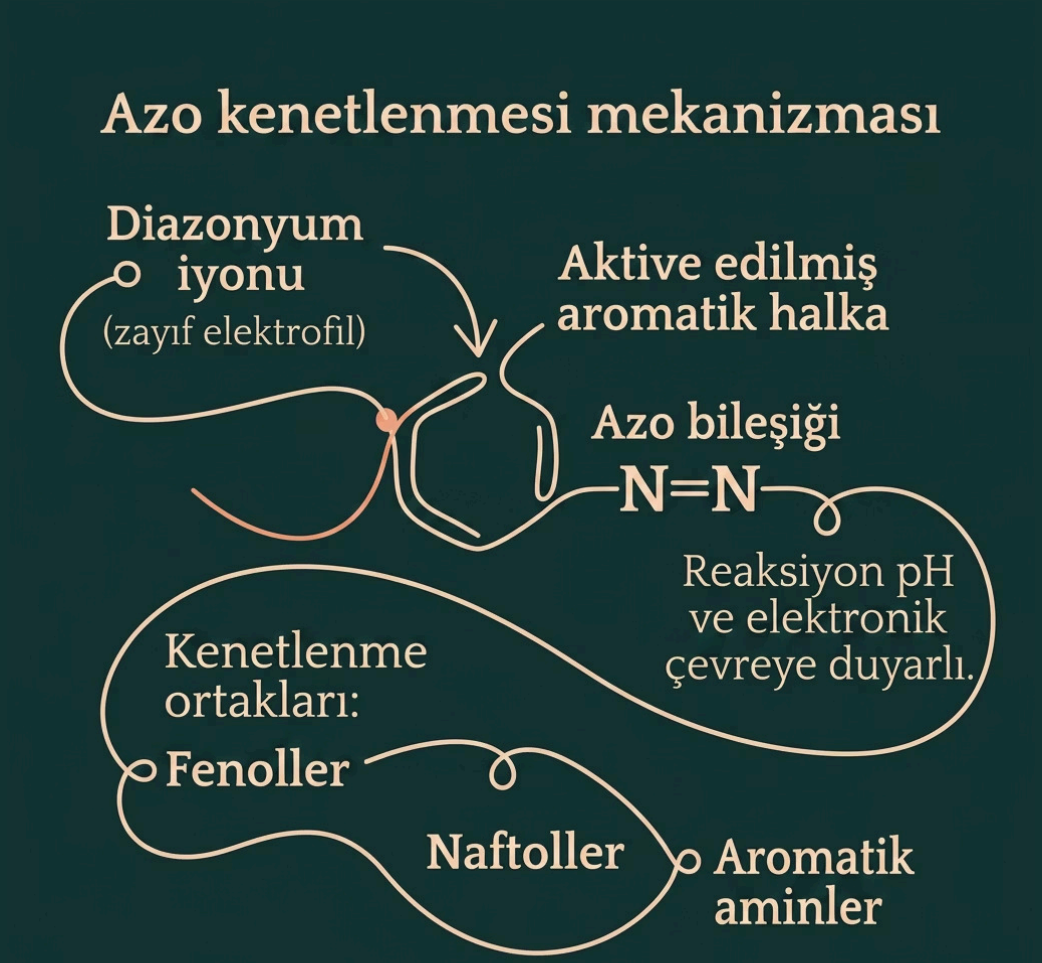
İlaçların metabolik kararlılığını artırmak için kritik olan florlu aromatik bileşiklerin sentezinde en güvenilir yöntemlerden biridir

Yer Değiştirme Reaksiyonları: Özet

Reaksiyon	Reaktifler	Ürün	Mekanizma
Sandmeyer	CuCl, CuBr, CuCN	Aril Klorür/Bromür/Siyanür	Radikalik (SET)
Gattermann	Cu tozu / HX	Aril Halojenür	Radikalik
Balz-Schiemann	HBF_4, Isı	Aril Florür	İyonik/Termal Bozunma
Hidroliz	H_2O, H^+ (ısıtma)	Fenol (Ar–OH)	SN1
Deaminasyon	H_3PO_2	Benzen (Ar–H)	Radikalik H transferi

Azo Kenetlenmesi: Temel Mekanizma

Azo kenetlenmesinde diazonyum iyonu zayıf bir elektrofil olarak hareket eder; yüksek derecede aktive edilmiş aromatik halkalara saldırır.



Kenetlenme Ortakları

Fenoller, naftoller veya aromatik aminler

Ürün

–N=N– bağıyla karakterize edilen azo bileşikleri

Duyarlılık

Ortamın pH'ına ve elektronik çevresine son derece duyarlı

Azo Kenetlenmesi: pH'ın Rolü — Fenoller

Fenollerle kenetlenme hafif alkali ortamda gerçekleştirilir.

Deprotonasyon

Fenoksit oluşumu

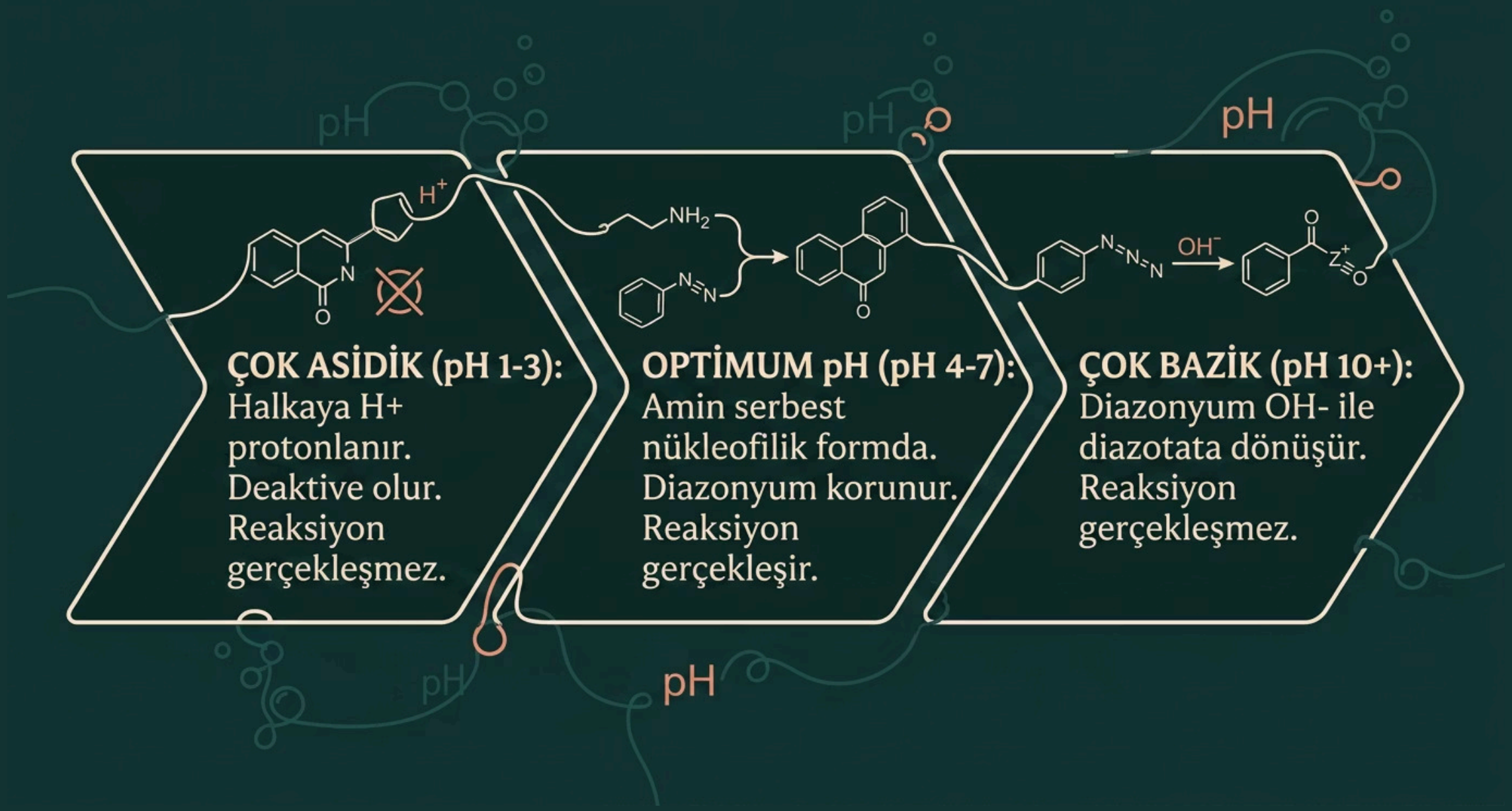
Nükleofilik saldırı

Hafif alkali ortam (pH ~8–10) fenolün fenoksite dönüşümü için optimum koşulu sağlar.

Fenoksit iyonu ($Ar–O^-$), nötr fenolden çok daha elektron zengini ve nükleofiliktir. Bu elektron yoğunluğu artışı, zayıf diazonyum elektrofiline saldırı için ön koşuldur. Çok yüksek pH'da ise diazonyum iyonu kendisi bozunur.

Azo Kenetlenmesi: pH'ın Rolü — Aromatik Aminler

Aromatik aminlerle kenetlenme hafif asidik veya nötr ortamda (genellikle pH 4–7) gerçekleştirilir.



pH 4–7 aralığı, amini serbest nükleofilik formda tutarken diazonyum iyonunu da korur. Bu dar pencere, başarılı kenetlenme için kritik öneme sahiptir.

Azo Boyalarında Rengin Kökeni

Azo kenetlenmesi ürünlerinin rengi, konjuge π-elektron sisteminin doğrudan bir sonucudur.

01

Genişletilmiş Konjugasyon

Elektron orbitalleri arasındaki enerji farkını düşürür

02

Işık Soğurma

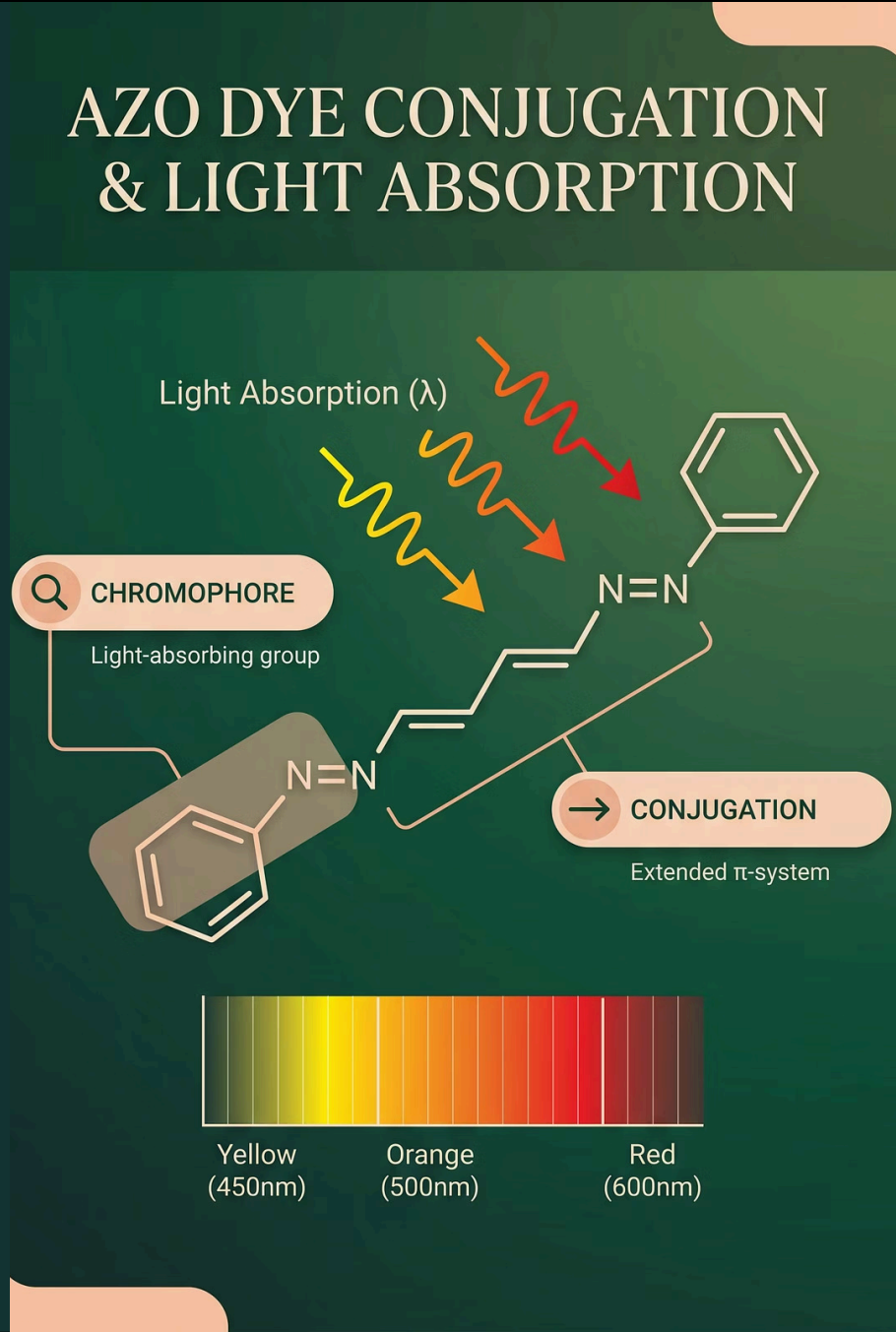
Molekül görünür spektrumda ışığı soğurur; gözlemlenen renk ortaya çıkar

03

Spesifik Renk

Atomların özel dizilişine ve konjuge sistemin uzunluğuna bağlıdır

> Moleküler mimari, makroskopik optik özelliği belirler.



Hammadde ile Ürün Arasındaki Uçurum

Azo boyası sentezi, başlangıç malzemeleri ile nihai ürün arasındaki derin niteliksel farkı somutlaştırır.

Anilin

Renksiz, zehirli, yağlı bir sıvı

Sodyum Nitrit

Beyaz, kristal inorganik tuz

Naftol

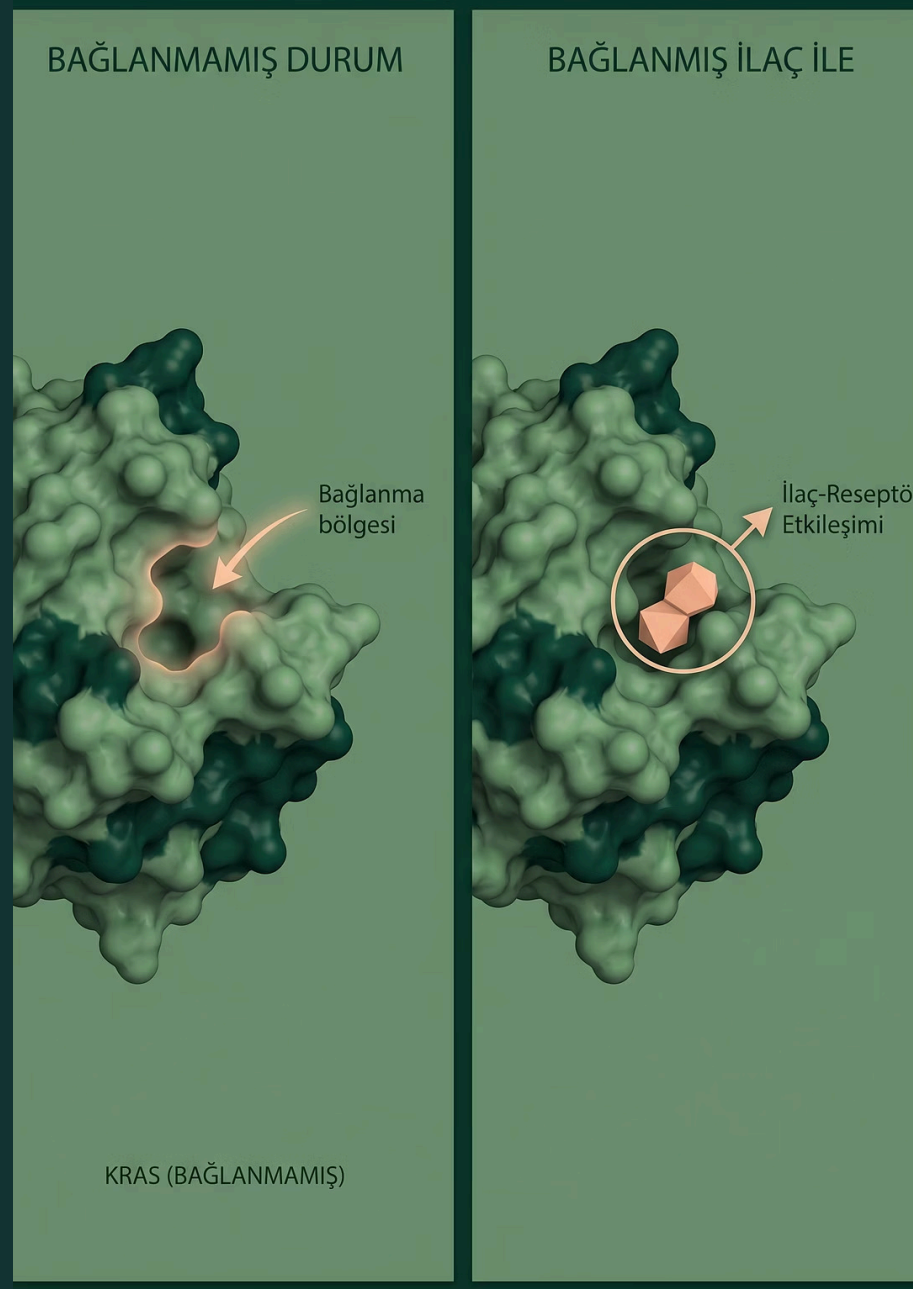
Renksiz veya soluk katı

Bu malzemelerin hiçbiri nihai boyada gözlemlenen parlak kırmızı, turuncu veya sarı renklere sahip değildir; antibiyotik aktiviteye de sahip değillerdir. Renk ve biyolojik aktivite gibi "beliren özellikler" (emergent properties), atomların özel bir dizilişle bir araya getirilmesinden doğar.

Tıbbi Kimya Uygulaması: Sotorasib

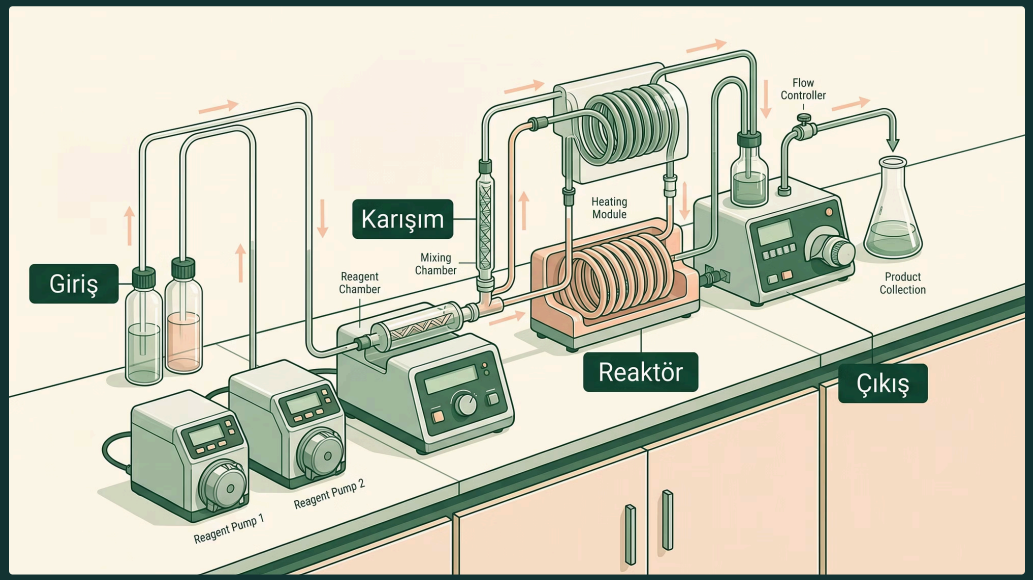
KRAS G12C mutasyonunu hedefleyen Sotorasib, hassas aromatik fonksiyonelleştirme süreçleriyle inşa edilmektedir.

- Çekirdek indazol ve piridin fragmanları, aromatik halkaların regiospesifik fonksiyonelleştirilmesiyle elde edilir
- Klorlamanın Sandmeyer koşullarına benzer biçimde uygulandığı adımlar, nükleofilik aromatik yer değiştirme için zemin hazırlar
- Halkalar üzerindeki sübstitüsyon desenleri, ilacın KRAS proteinini inaktif durumda kilitleme kapasitesi için kritiktir



Tıbbi Kimya Uygulaması: Nirmatrelvir

COVID-19 proteaz inhibitörü Nirmatrelvir'in sentezinde kilit nitril ara ürünleri belirleyici rol üstlenir.



Diazonyum Öncü Rolü

Alternatif sentez yollarında diazonyum tuzları, doğal olmayan amino asit bileşenlerine spesifik fonksiyonellikler kazandırmak için öncü olarak araştırılmıştır

Hedef: Aril-Nitriller

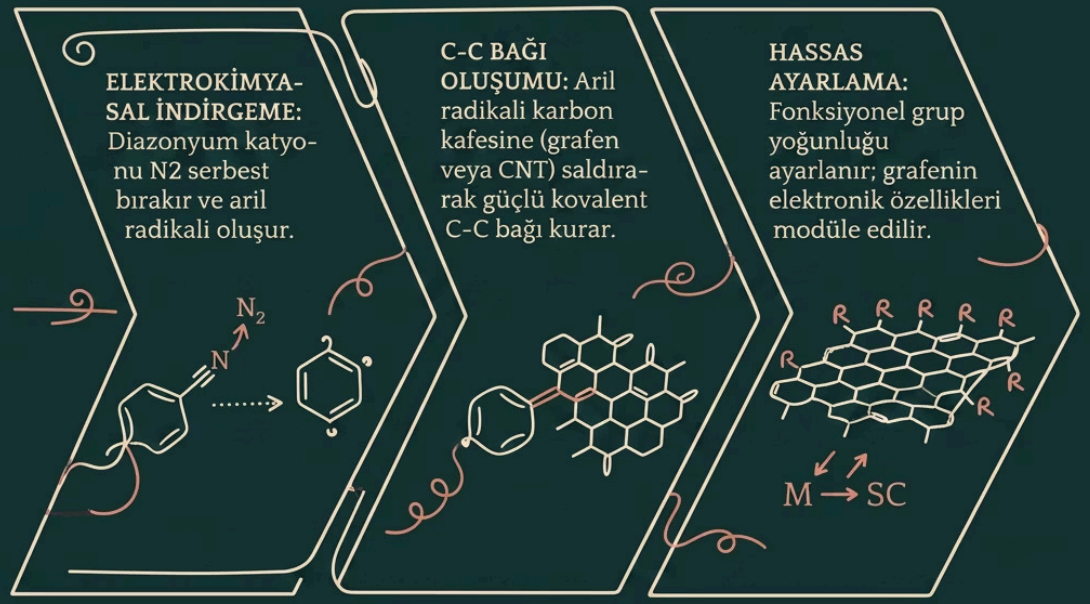
Özellikle inhibitörün "savaş başlığı" mekanizması için gerekli spesifik aril-nitrillerin üretimi hedeflenmektedir

Akış Kimyası Entegrasyonu

Reaktif ara ürünlerin güvenli işlenmesi için akış kimyası entegre edilmektedir

Nanoteknoloji Uygulaması: Yüzey Modifikasyonu

Aril diazonyum tuzları, grafen ve karbon nanotüplerin (CNT) kovalent modifikasyonunda "elektrogreftleme" yöntemiyle kullanılır.

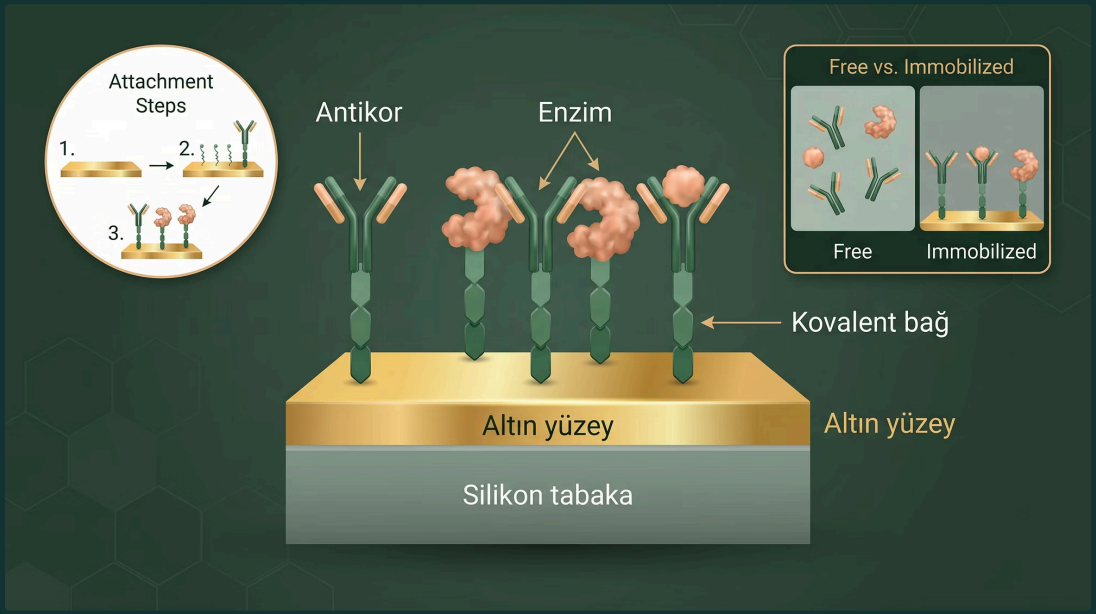


Fonksiyonel grup yoğunluğu hassas biçimde ayarlanabilir; grafenin elektronik özellikleri metalikten yarı iletkenliğe modüle edilebilir.

Bu yöntem, grafen ve karbon nanotüplerin yüzey kimyasını kontrollü biçimde değiştirerek sensör, enerji depolama ve elektronik uygulamalar için özelleştirilmiş malzemeler üretilmesine olanak tanır.

Biyosensör Uygulaması

Diazonyum tuzları biyosensör yüzeylerinde "çapa" işlevi görür.



01

Yüzey Modifikasyonu

Yüzey (altın, silikon, karbon) önce fonksiyonel grup taşıyan bir diazonyum tuzu ile modifiye edilir

02

Biyolojik Eleman Konjugasyonu

Antikorlar veya enzimler gibi biyolojik tanıma elemanları bu tabakaya konjuge edilir

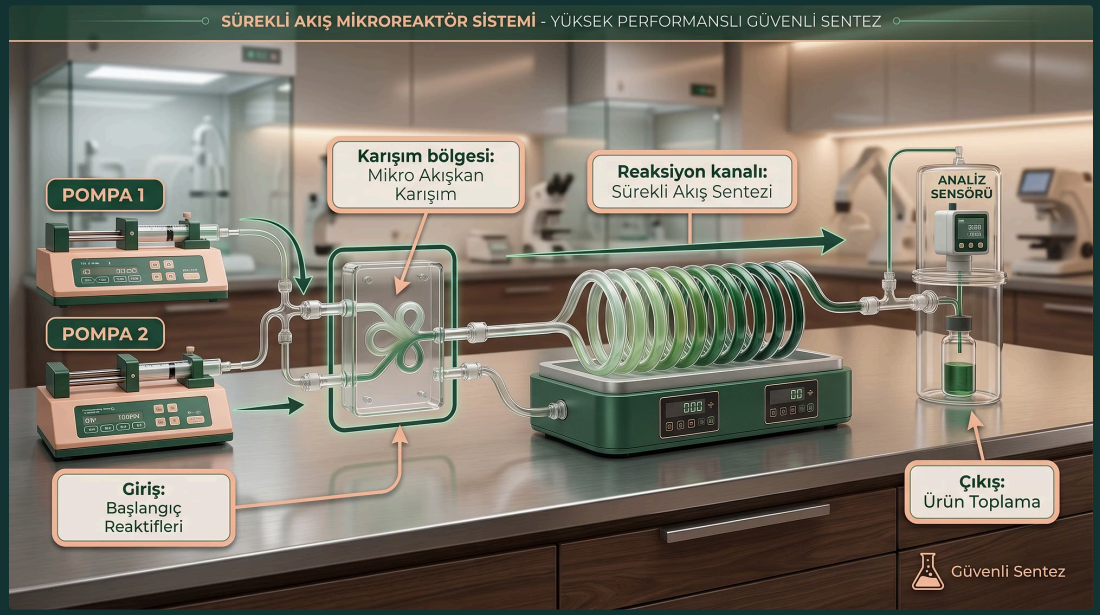
03

Kovalent Kararlılık Avantajı

Kovalent bağın sağladığı kararlılık, fiziksel adsorpsiyona kıyasla kritik bir avantaj oluşturur

Sürekli Akış Kimyası

Kuru diazonyum tuzlarının patlayıcı tehlikesini bertaraf etmek için modern yaklaşım, in situ üretim ve sürekli akış işlemedir.



In Situ Üretim

Diazonyum türü küçük, sürekli hareket eden hacimlerde üretilir; büyük miktarda enerjik malzeme birikmez

Anlık Reaksiyon

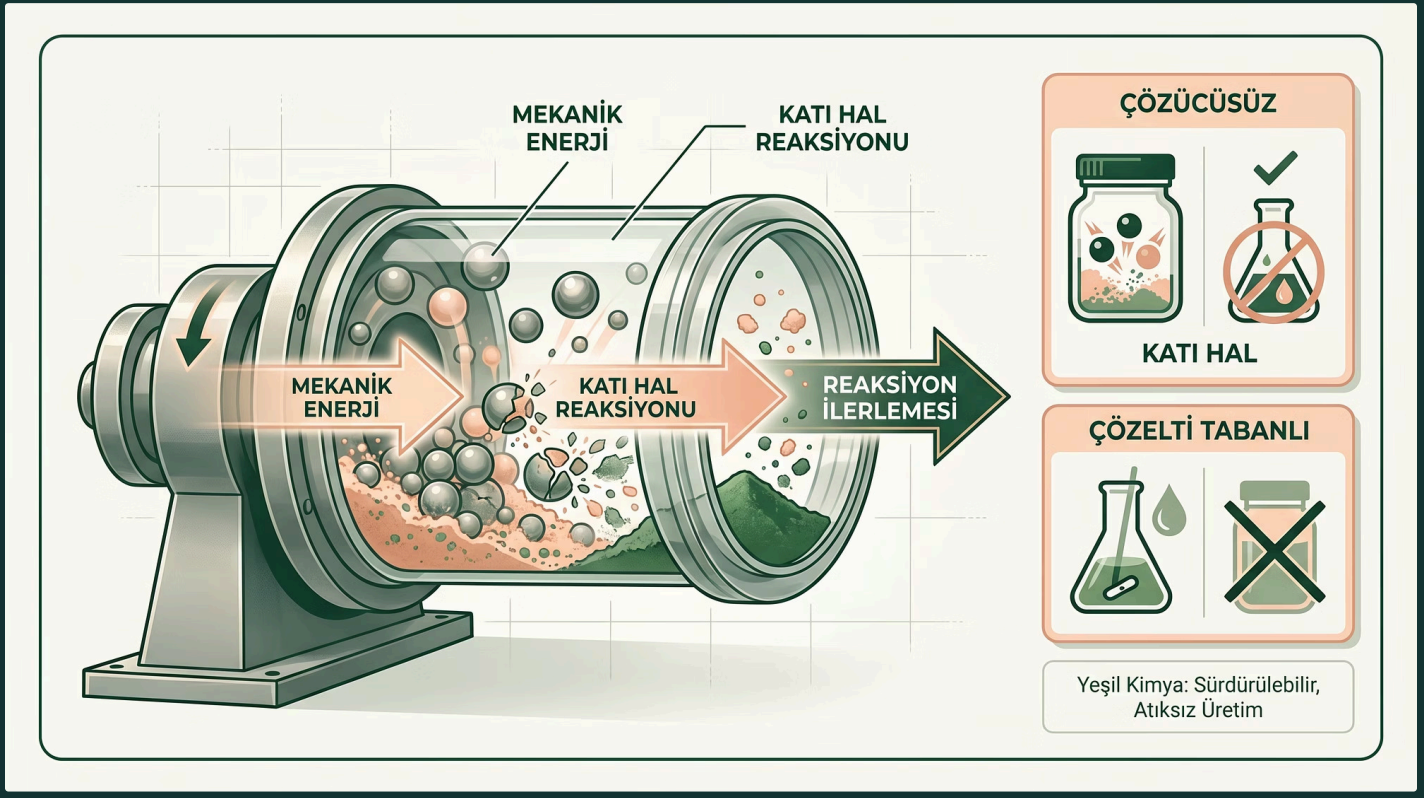
Oluştuğu anda akış aşağısındaki reaktör bölgesinde nükleofil veya kenetlenme ortağıyla reaksiyona sokulur

Üstün Profil

Akış reaktörleri, kesikli (batch) süreçlere kıyasla daha yüksek verim ve güvenlik profili sağlar

Mekanokimya: Çözücüsüz Sentez

Katı hal diazotizasyonu, bilyalı öğütme yoluyla gerçekleştirilen gelişmekte olan bir yeşil tekniktir.



Yeşil Kimya Yaklaşımı

Kararlı diazonyum tuzları (tosilatlar gibi), çözücü olmadan mekanik enerji kullanılarak katı nükleofillerle reaksiyona sokulabilir.

Çözücü Atığı Azaltımı

Geleneksel çözelti fazı kimyasına kıyasla çözücü atığını önemli ölçüde azaltır

Farklı Seçicilik

Çözelti fazı kimyasından farklı seçicilik desenleri gözlemlenebilir

Reaktivitenin Hassas Ayarı: Kavramsal Analiz

Diazonyum iyonunun kararsızlığı bir kusur olarak değil, sistemdeki derin bir nizamın ifadesi olarak okunmalıdır.

Termodinamik Konumlanma

N_2^+ grubu, termodinamik açıdan ayrılmak üzere konumlandırılmış özel bir yapı sergiler

Entalpi Salınımı

Azotun kararlı N_2 ürününe dönüşmesi, enerjik olarak elverişsiz reaksiyonları sürdürecek entalpi salınımını temin eder

Kenetlenmiş Koordinasyon

Bu sistem, reaksiyon parametrelerinin birbirine kenetlenmiş bir koordinasyonu olarak kurgulanmıştır — tesadüfi bir birliktelik değil

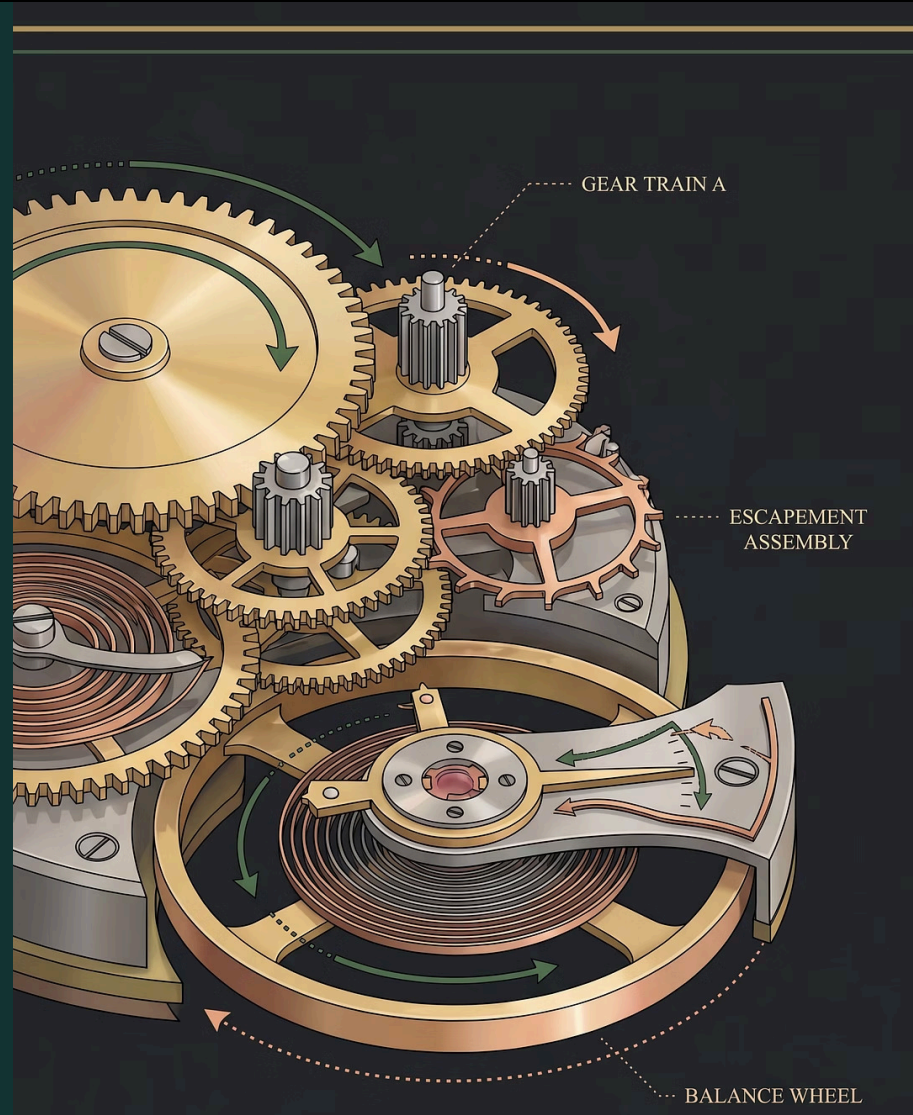


FIGURE 4. PRECISION TIMEKEEPING MECHANISM (MODERN-TRADITIONAL INTEGRATION)

Moleküller Fail Değildir

Bilimsel literatürde sıkça kullanılan antropomorfik kısayollar ("elektrofil para-pozisyonunu seçer", "radikal saldırır") altta yatan gerçekliği örtmektedir.

Regiyoseçicilik ve Yasalar

Azo kenetlenmesindeki regiyoseçicilik, elektron yoğunluğu dağılımı, sterik engel ve orbital örtüşmesinin değişmez yasaları tarafından belirlenir

pH ve Orbital Etkileşimi

Diazonyum iyonu pH 9'da fenolle kenetlenip pH 4'te kenetlenmediğinde bir "karar" vermemektedir; fenolün deprotonasyonunun orbital etkileşimi için ön koşul olduğu belirlenmiş bir yasayı izlemektedir

Kuvvetler ve Hareket

Radikal eylemde bulunmaz; kuvvetler tarafından hareket ettirilir

Sentez: Diazonyum Kimyasının Panoraması

Diazonyum grubu, aromatik halkanın kararlılığının kontrollü biçimde aşılmasına ve yeniden yapılandırılmasına zemin hazırlayan bir pivot ara ürün olarak konumlanmıştır.

Temel Sabitler

Bağ enerjileri, rezonans kararlılığı ve N_2 salınımı için gereken aktivasyon enerjisi: bu kimyanın var olmasını sağlayan sabitler

Dönüşümün Gücü

Renksiz, toksik aminlerin hayat kurtaran ilaçlara ve canlı boyalara dönüştürülebilmesi: hammadde ile inşa edilen sanat eseri arasındaki derin farkı gözler önüne serer

Açık Soru

Tüm bu hassas ayarların ve yasaların kaynağı sorusu, delillerin ışığında aklın ve vicdanın değerlendirmesine bırakılmıştır